Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen an Darm und Blutgefäßen der Katze in situ und am isolierten Darm des Meerschweinchens

HELMUT ERWIN HEBEISEN

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0076

Fotodruck Franz Frank, 8 München 13, Zieblandstr. 39

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Manfred Kiese

Spasmolytische Wirkungen verschiedener Substanzen an Darm und Blutgefäßen der Katze in situ und am isolierten Darm des Meerschweinchens

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Helmut Erwin Hebeisen
aus Munderkingen

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. W. Felix
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. med. M. Kiese
Dekan:	Prof. Dr. med. F. Holle
Tag der mündlichen Prüfung:	23. 1. 1968

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	3
Methodik	5
I. Versuche am isolierten Ileum des Meerschweinchens	5
II. Versuche an der narkotisierten Katze	8
Ergebnisse	11
I. Isoliertes Ileum des Meerschweinchens	11
a) Spasmolytische Wirkung der einzelnen Substanzen	13
b) Vergleich der spasmogenen und spasmolytischen Konzentrationen	16
c) Kombination verschiedener Substanzen	17
II. Versuche an der narkotisierten Katze	18
a) Motilität des vorgedehnten Ileums	19
b) Spastisch kontrahierter Darm	22
c) Mesenterialgefässe bei Ruhedurchblutung	24
d) Vasokonstriktion der Mesenterialgefässe durch Noradrenalin	26
Diskussion	27
Zusammenfassung	40
Literatur	44

Einleitung

Als Spasmolytika werden Substanzen bezeichnet, die den Tonus der glatten Muskulatur herabsetzen. Die Pharmaka dieser Gruppe sind sehr uneinheitlich. Sie unterscheiden sich wesentlich in ihrer chemischen Struktur und ihrem Wirkungsmechanismus. Grundsätzlich können sie durch 2 verschiedene Wirkungsmechanismen die glatte Muskulatur erschlaffen: 1. Durch Hemmung der nerval ausgelösten Muskelerregung einschließlich der Überträgerstoffe und der dazugehörigen Rezeptoren, also über einen neurotropen Angriffspunkt (Parasympatholytika, Sympatholytika). 2. Durch direkte Erschlaffung der Muskulatur, also über einen muskulotropen Angriffspunkt (Papaverin, "Nitrite"). Während ein Spasmolytikum in der Regel auf die eine oder andere Art wirkt, besitzt eine Reihe neuerer Substanzen (Benzilsäurederivate) sowohl neurotrope als auch muskulotrope Eigenschaften. Neben den pharmakologisch zu der Gruppe der Spasmolytika gerechneten Substanzen, erschlaffen noch andere Pharmaka (Analgetika, Antipyretika, Barbiturate und andere) die glatte Muskulatur, wenn sie genügend hoch dosiert werden. Vielfach werden sie auf Grund ihrer übrigen, mehr hervortretenden Wirkungen in spasmolytischen Mischpräparaten kombiniert.

Bisher wurden spasmolytische Wirkungen entweder nur an isolierten Organen (BÜRGI, 1945) oder in vivo (RICHTER, 1964, am Gefäßsystem; ERDMANN, 1953, am Darm) verglichen. Dabei ist zu beachten, daß Ergebnisse an isolierten Organen nicht ohne weiteres auf in situ belassene übertragen werden können. In der vorliegenden Arbeit werden erstmals spasmolytische Wirkungen einer Reihe von Substanzen gleichzeitig am isolierten Darm, am Darm in situ und den Blutgefäßen untersucht. Es können somit Wirkungen an verschiedenen Organen und unter verschiedenen Versuchsbedingungen verglichen werden.

Folgende Pharmaka wurden untersucht: Atropin als neurotrop wirkende Substanz, Papaverin und Glyzerintrinitrat als muskulotrope Substanzen, Dimethyl-n-octyl-(ß-benzilsäure-aethylester)-ammoniumbromid aus der Gruppe der Benzilsäurederivate, Codein, Coffein, Phenobarbital, Novalgin$^{(R)}$ (Hoechst) und N-acetyl-p-aminophenol als schwach spasmolytisch wirkende Substanzen, die häufig in Mischpräparaten vorkommen. Als Vergleichssubstanz wurde ferner das Antihistaminikum Pheniramin in die Versuchsreihe aufgenommen.

Methodik

I. Versuche am isolierten Ileum des Meerschweinchens

a) Operativer Teil

Die Versuche wurden an männlichen und weiblichen Meerschweinchen mit einem durchschnittlichen Gewicht von 400 bis 500 Gramm ausgeführt. Die Tiere wurden durch Nackenschlag getötet. Anschließend wurde die Bauchhöhle eröffnet und die Ileocaecalklappe aufgesucht. Von hier beginnend wurde rasch ein ca. 15 cm langes Ileumsegment vom Mesenterium abpräpariert und in eine bereitgestellte warme Tyrode-Lösung gegeben. Die Kotreste im Darmlumen wurden sorgfältig herausgespült und der gereinigte Darm in 4 etwa 3 cm lange Segmente aufgeteilt. Alle isolierten Darmstücke stammten also aus benachbarten, in etwa gleich empfindlichen Teilen des distalen Ileums.

b) Suspensionstechnik

Die einzelnen Darmstücke wurden an beiden Enden auf kleine Plastikhohlzylinder (Abb. 1) gebunden, die ungefähr den gleichen Durchmesser hatten wie das Darmlumen. Auf diese Weise konnten dem Organbad zugesetzte Substanzen von außen und vom Darmlumen her an die Muskulatur gelangen. Andererseits wurden verabreichte Substanzen schneller ausgespült. Die 4 Darmsegmente wurden in je ein Organbad einer

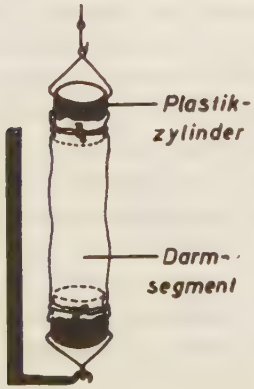

Abb. 1.
Suspensionstechnik isolierter Darmsegmente.

automatischen Apparatur (siehe unten) gebracht. Mit einem Ende wurden sie starr, mit dem anderen an einem Hebel fixiert. Die Hebelbewegungen wurden mit einem isotonischen Hebel auf ein Rußkymographion aufgezeichnet.
Als Badflüssigkeit wurde Tyrode-Lösung benutzt. Je Liter Lösung wurde 1 Gramm Glucose zugesetzt. Vorversuche hatten gezeigt, daß die isolierten Därme dadurch länger funktionsfähig blieben. Das Organbad wurde ständig von Carbogengas (95 % O_2, 5 % CO_2) durchperlt. Die Badtemperatur wurde von einem Thermostaten konstant auf 38 ^{o} C gehalten.

c) Automatische Apparatur

Die Versuche wurden mit Hilfe einer automatisch arbeitenden Apparatur (Abb. 2) ausgeführt. Sie wurde von FELIX für Untersuchungen an lebenden Organen gebaut. Eine genaue Beschreibung über Bau, Arbeitsweise und Vorteile dieser Apparatur liegt von SCHLEMMER (1962) vor. Sie gestattet, gleichzeitig an 4 verschiedenen Organen Versuche durchzuführen. Jedes Organ kann mit 3 verschiedenen Pharmaka behandelt werden.
Die Apparatur besteht aus funktionell 3 verschiedenen Teilen: 1. dem Programmgeber, 2. dem Schleifenkymographion und 3. dem biologischen Teil. Der Programmgeber steuert zeitlich exakt die Zugabe von Substanzen (Spasmogene, Spasmolytika) und deren Ausspülung. Gleichzeitig markiert er die einzelnen Vorgänge auf der Rußkurve. Der biologische Teil besteht aus 4 gläsernen Spezialgefäßen, 12 Ventilspritzen, 1 Vorratsgefäß für die Nährlösung und einem Thermostaten. Die Spezialgefäße stellen eine Art Wasserbad dar, in welches das Organbad und Glasspiralen für die Zufuhr der Nährlösung eingelassen sind. Da sich ein Teil der Nährlösung also innerhalb des Wasserbades befindet, treten beim Spülen keine Temperaturschwankungen der Badflüssigkeit auf. Vor jedem der 4 gläsernen Spezialgefäße befinden sich 3 Ventilspritzen. Diese saugen die Lösungen aus Vorratsgefäßen an und spritzen sie auf ein Signal des Programmgebers in das Organbad. Die Spritzenkolben werden durch Pressluft vorgeschoben. Das Volumen der Spritzen kann verändert werden. Es lässt sich auf Werte zwischen 0,1 bis 1 ml einstellen.

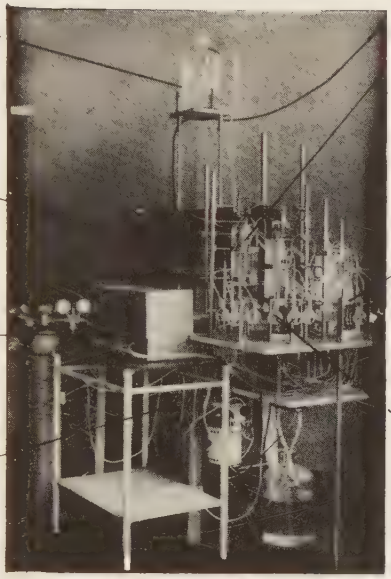

Abb. 2. Automatisch arbeitende Apparatur für Versuche an isolierten Organen.

Die Verwendung einer automatisch arbeitenden Apparatur bringt große Vorteile. Sie gewährleistet, daß alle Versuche in gleicher Weise und viel genauer durchgeführt werden, als dies bei Handbetrieb möglich ist. Die Spasmogene werden genau alle 15 Minuten gleichzeitig in die 4 Organbäder gespritzt und nach weiteren 2 Minuten wieder ausgespült. Darüber hinaus schützt die Automatik weitgehend davor, daß Lösungen bei langdauernden Versuchen verwechselt werden und erhöht somit die Sicherheit der Versuche.

Das isolierte Organ benötigte zunächst etwa 1 Stunde, um sich dem neuen Milieu anzupassen. Danach wurden Acetylcholin, Histamin und $BaCl_2$ in Abständen von 15 Minuten in die Organbäder ge-

spritzt. Die Därme kontrahierten sich innerhalb weniger Sekunden nach Gabe des Spasmogens. Nach jeweils 2 Minuten wurden die Substanzen mit frischer Nährlösung wieder ausgespült. Die Dosierung der Spasmogene wurde solange geändert, bis sich die Därme etwa gleich stark kontrahierten. Traten hintereinander dreimal etwa gleich starke Kontraktionen auf, so wurde 8 Minuten vor der nächsten Spasmogenapplikation das Spasmolytikum zugesetzt. Spasmogen und Spasmolytikum wurden danach zusammen ausgewaschen. Anschließend wurde das Spasmogen wieder allein verabreicht, bis dreimal nacheinander gleich starke Kontraktionen auftraten.

II. Versuche an der narkotisierten Katze

Die Versuche wurden an insgesamt 36 Katzen in flacher Chloralosenarkose durchgeführt. Eine einmalige orale Gabe von 35 mg/kg Chloralose genügte für eine über 8 Stunden dauernde Narkose. Die Gewichte der Tiere lagen durchschnittlich zwischen 1,7 und 3 kg.

a) Operativer Teil

Die narkotisierten Tiere wurden auf den Rücken gelagert und durch einen medianen Längsschnitt laparotomiert. Der Schnitt wurde durch die Linea alba geführt, um möglichst wenig Gefäße zu durchtrennen. Der Bauchschnitt war 6 bis 7 cm lang.
Um die Arteria mesenterica superior aufzusuchen, wurden zunächst alle Darmschlingen nach links gedrängt. Unterhalb des Truncus coeliacus wird der Stamm der A. mes. sup. durch das Peritoneum sichtbar. Mit stumpfen Präparierhaken wurde das Gefäß freigelegt und die vegetativen Nervengeflechte beiseite geschoben. Zu diesem Zeitpunkt wurde Heparin (0,3 ml/kg Liquemin$^{(R)}$) intravenös injiziert, um einer Gerinnung vorzubeugen. Die A. mes. sup. wurde anschließend durchgetrennt und zwischen die beiden Gefäßenden eine schleifenförmige Messanordnung (FELIX u. BREMER, 1956) eingebunden. Das Blut floß somit vom proximalen Gefäßab-

schnitt in die Messanordnung und wieder zurück in den distalen. Die Messstrecke wurde aus dem Bauchraum herausgeleitet und von außen gehaltert.
Am Darm wurde zunächst der Übergang des Ileums ins Caecum aufgesucht. Etwa 3 bis 4 cm proximal der Ileocaecalklappe beginnend, wurde ein 8 bis 10 cm langes Ileumsegment an beiden Enden ligiert. An seinem distalen Ende wurde eine Glaskanüle ins Darmlumen eingebunden. Die Kanüle war mit einem Plastikschlauch verbunden, der aus dem Bauchraum herausführte. Die Darmligatur wurde sehr schonend mit einem Band ausgeführt. Die Darmgefäße blieben dabei unverletzt.
Die Bauchdecken wurden zum Schluß durch zwei fortlaufende Nahtreihen, einer Muskelnath und einer Hautnaht, wieder verschlossen.
In allen Versuchen wurde außerdem die Arteria femoralis dextra frei präpariert. Der Blutdruck wurde aus ihr seitenständig nach SCHROEDER (1949) gemessen.

b) Messtechnik

Die Blutströmung der A. mes. sup. wurde nach FELIX (1962) mit einem Thermistor fortlaufend gemessen. Der Thermistor ist in die schleifenförmige Messanordnung eingebaut. Alle Spasmogene und Spasmolytika wurden über die Messanordnung (FELIX u. BREMER, 1964) direkt in die A. mes. sup. infundiert. Die Substanzen wurden innerhalb einer Minute gleichmäßig mit einer motorgetriebenen Spritze verabreicht.
Die peristaltischen Kontraktionen und der Tonus des Darmes wurde nach STRAUB u. VIAUD (1933) gemessen. Zunächst wurde das ligierte Darmsegment von Kot und Schleim freigespült. Anschließend wurde es mit körperwarmer Tyrode-Lösung luftfrei gefüllt bis regelmäßige Darmbewegungen auftraten. Dazu genügten durchschnittlich Innendrucke von 3 bis 6 mm Hg. Die Druckschwankungen, die im Darmlumen auftraten, wurden durch eine Druckkapsel elektromechanisch gemessen. Blutströmung, Blutdruck und Darmdruck wurden von einem Direktschreiber fortlaufend aufgezeichnet.

Die Versuche wurden erst 1 bis 1 1/2 Stunden nach Verschluß der Bauchwunde begonnen. Blutdruck und Strömung der A. mes. sup. hatten sich bis dahin in der Regel normalisiert und auf konstante Werte eingestellt. Anschließend wurde mit der Applikation der Spasmogene und Spasmolytika begonnen.

Der isolierte Darm wurde mit Acetylcholin "Roche"(R) (ACh), Histamin (Imido Roche(R)) und Bariumchlorid (reinst, DAB_6) kontrahiert. Am Darm in situ wurden die gleichen Präparate verwendet außer Bariumchlorid. Um die A. mes. sup. zu konstringieren, wurde Arterenol(R) (L-Nor-Adrenalin "Hoechst", sterile Lösung 1:1000) benutzt.
Die zu untersuchenden Substanzen wurden in folgender Form angewandt: Atropinum sulfuricum, Papaverinum hydrochloricum, Nitroglyzerinum solutum (1 % alkoholische Lösung), Acidum phenylaethylbarbituricum, Coffeinum-Na-salicylicum, Codeinum phosphoricum und Pheniramin als Avil(R)-Substanz (Hoechst). Als Reinsubstanz wurden verwendet: Dimethyl-n-octyl-(ß-benzilsäure-aethylester)-ammoniumbromid = Ad 205 (C.H. Boehringer), N-acetyl-p-aminophenol = NAPAP und Phenyldimethylpyrazolon-methylaminomethansulfonsaures-Natrium = Novalgin(R) (Hoechst).
Alle Substanzen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung auf die gewünschte Konzentration verdünnt. Die Konzentrationsangaben beziehen sich auf die freie Base oder Säure.

Ergebnisse

I. Isoliertes Ileum des Meerschweinchens

Die Kontraktion der Därme wurde mit drei verschiedenartig wirkenden Spasmogenen ausgelöst: Acetylcholin, Histamin und $BaCl_2$. Diese drei Substanzen sollten verschiedene Vorgänge, die zum Spasmus führen können, nachahmen.

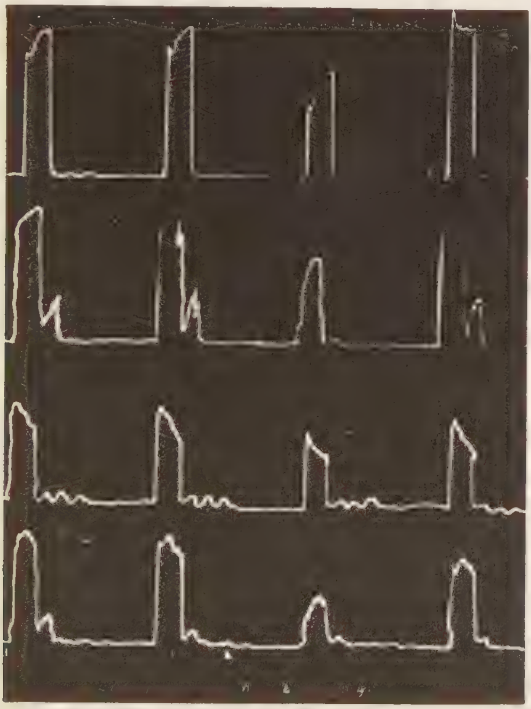

Abb. 3. Isoliertes Ileum des Meerschweinchens. Automatisch ausgelöste ACh-, Histamin- und $BaCl_2$-Kontraktionen, Ausspülung der Spasmogene und Zugabe eines Spasmolytikums. Die einzelnen Vorgänge wurden vom Programmgeber unten markiert.

Acetylcholin überträgt die Erregung des Parasympathikus auf die Darmmuskulatur. Es spielt bei der Entstehung der nerval bedingten Spasmen die entscheidende Rolle.
Histamin wird bei verschiedenen Reizen im Gewebe frei gesetzt und dürfte somit an den normalen Darmbewegungen beteiligt sein. Es kontrahiert den Darm durch direkten Angriff an der glatten Muskulatur.
Bariumchlorid wurde als Modell einer toxischen Darmkontraktion gewählt. Nach BACQ u. CHARLIER (1963) wirkt es am Dünndarm hauptsächlich über nervale, weniger über muskuläre Strukturen.

Um die spasmolytische Wirkung zu prüfen, wurde der Darm submaximal (auf 80 - 90 % der maximalen Kontraktionshöhe) kontrahiert. Es wurde darauf geachtet, daß ACh, Histamin und $BaCl_2$ gleich starke Kontraktionen auslösten. Hierzu mußte zunächst die für jedes Darmsegment geeignete Konzentration zu Beginn des Versuchs ermittelt werden. Durchschnittlich lagen die wirksamen Konzentrationen bei ACh zwischen $2{,}6 \times 10^{-7}$ - $3{,}5 \times 10^{-6}$ g/ml, bei Histamin zwischen $1{,}6 \times 10^{-7}$ - $1{,}2 \times 10^{-6}$ g/ml und bei $BaCl_2$ im Bereich von $4{,}9 \times 10^{-4}$ - $1{,}8 \times 10^{-3}$ g/ml.
Jedes Spasmolytikum wurde in 6 bis 8 verschieden starken Konzentrationen angewandt. Sie wurden so gewählt, daß sie die Kontraktionen des Darmes um 10 bis 90 Prozent hemmten.

Die Dosis-Wirkungsbeziehung der einzelnen Substanzen wurde mit dem χ^2-Test nach LITCHFIELD u. WILCOXON (1949) bestimmt. Die Versuchsergebnisse wurden hierbei graphisch im Wahrscheinlichkeitsnetz dargestellt (Abb. 4). Zunächst wurde geprüft, ob die Messergebnisse lognormal verteilt sind und die nach Augenmaß durch die Punkteschar gezogene Gerade (Regressionsgerade) brauchbar der theoretisch optimalen Geraden angenähert ist. Dann wurde die ED_{50} (Tab. I) aus der graphischen Darstellung ermittelt und ihre obere und untere Vertrauensgrenze ($P \leq 0{,}05$) berechnet.

a) Spasmolytische Wirkung der einzelnen Substanzen

Die nachfolgend angegebenen Konzentrationen beziehen sich auf den spasmolytischen Bereich, in dem 10- bis 90%ige Hemmungen auftraten.

Papaverin war bei den drei Spasmogenen im gleichen Dosenbereich ($1{,}5 \times 10^{-6}$ - 8×10^{-6} g/ml) wirksam.

Nitroglyzerin hemmte ebenfalls die 3 verschiedenen Spasmen übereinstimmend in Dosen zwischen 2×10^{-5} und $1{,}2 \times 10^{-4}$ g/ml.

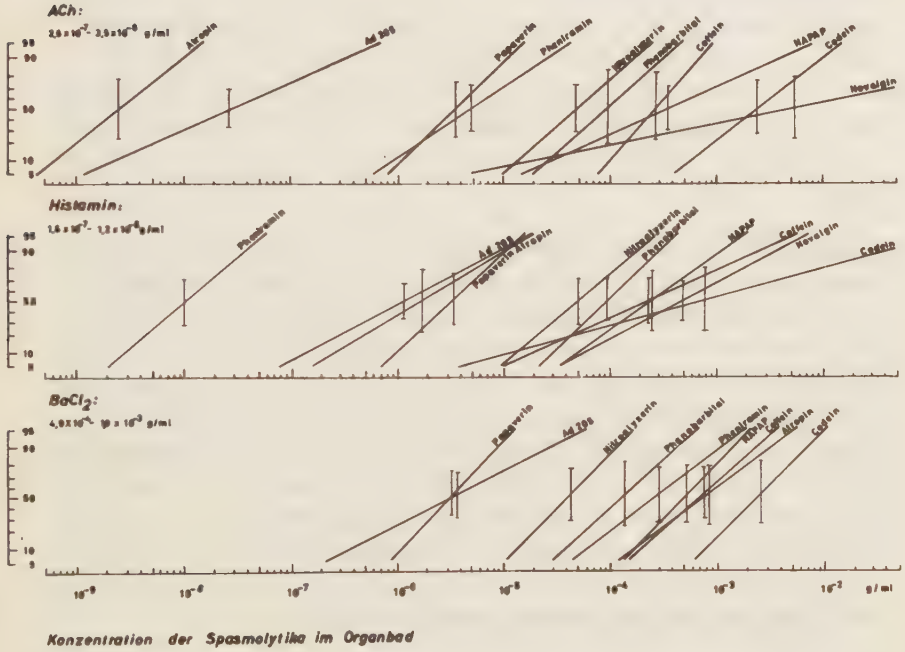

Abb. 4. Isoliertes Ileum des Meerschweinchens. Vergleich spasmolytischer Wirkungen an Hand der Hemmung von ACh-, Histamin- und $BaCl_2$-Kontraktionen. Die Ausgangskontraktion betrug 80 - 90 % der maximalen Kontraktionshöhe. Darstellung der Regressionsgeraden nach LITCHFIELD u. WILCOXON (1949). Die Streuung der ED_{50} wurde graphisch aus der oberen und unteren Vertrauensgrenze der ED_{50} ermittelt.

Atropin. Der spasmolytische Konzentrationsbereich lag bei ACh-Spasmen zwischen 6×10^{-10} - 1×10^{-8} g/ml, bei Histaminspasmen zwischen 3×10^{-7} - 1×10^{-5} g/ml und bei $BaCl_2$-Spasmen zwischen 2×10^{-4} - 3×10^{-3} g/ml.

Pheniramin hemmte erwartungsgemäß Histamin in sehr niedrigen Konzentrationen (3×10^{-9} - 4×10^{-8} g/ml). Um ACh- und $BaCl_2$-Kontraktionen zu hemmen, mußte es 500-fach beziehungsweise 30 000-fach höher dosiert werden.

Ad 205 wirkte gegen ACh stärker als gegen Histamin und $BaCl_2$. Die Dosis-Wirkungsgeraden von Ad 205 verliefen bei allen 3 Spasmogenen flacher als die von Papaverin. An einigen Darmsegmenten, die auf $BaCl_2$ überdurchschnittlich empfindlich waren, hemmte Ad 205 $BaCl_2$-Spasmen durch niedrigere Konzentrationen (1×10^{-8} - 1×10^{-7} g/ml) als sonst. Diese Versuche wurden in Tab. I und Abb. 4 nicht berücksichtigt, da die Spasmogenkonzentrationen der Därme außerhalb der dort angegebenen Grenzen lagen.

Novalgin zeigte bei ACh-Spasmen ab 1×10^{-4} g/ml (ca. 20%ige Hemmung) eine deutliche Spasmolyse, die sich mit steigenden Dosen nur langsam verstärkte. Auch hohe Dosen (über 1×10^{-2} g/ml) konnten nur eine etwa 70%ige Hemmung erzielen. Als deutlich wirksamer erwies sich Novalgin bei Histamin-Kontraktionen. Der wirksame Dosenbereich lag zwischen 6×10^{-5} und 3×10^{-3} g/ml. Histamin-Spasmen ließen sich immer vollständig unterdrükken. Bei $BaCl_2$ wirkte Novalgin unkonstant und sehr schwach. In einzelnen Versuchen wurden zwar $BaCl_2$-Spasmen deutlich gehemmt. (zweimal ca. 80%ige Hemmung), in der Mehrzahl der Versuche jedoch trat auch nach hohen Novalgindosen (über 1×10^{-2} g/ml) nur eine geringe oder keine Spasmolyse auf.

Phenobarbital wirkte bei allen 3 Spasmogenen zwischen 3×10^{-5} und 4×10^{-4} g/ml spasmolytisch. Beim $BaCl_2$-Krampf ist es etwas weniger wirksam als bei Histamin und ACh.

NAPAP beeinflußte die 3 verschiedenen Darmkontraktionen in einem Bereich von 4×10^{-5} bis 2×10^{-3} g/ml. Die Regressions-

Tabelle I

Spasmolytische Wirkung am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Angegeben ist die Konzentration im Organbad, die den Darmspasmus um 50 % hemmte (ED_{50}). Der Faktor fED_{50} ist ein Maß für die Streuung; $ED_{50} \times fED_{50}$ bzw. $ED_{50} : fED_{50}$ ergibt die obere bzw. untere Vertrauensgrenze der ED_{50}.

Kontraktionshemmung durch	Kontraktionsauslösende Substanzen (g/ml)					
	ACh $2{,}6 \times 10^{-7} - 3{,}5 \times 10^{-6}$		Histamin $1{,}6 \times 10^{-7} - 1{,}2 \times 10^{-6}$		$BaCl_2$ $4{,}9 \times 10^{-4} - 1{,}8 \times 10^{-3}$	
	ED_{50} (fED_{50}) g/ml	Zahl der Versuche	ED_{50} (fED_{50}) g/ml	Zahl der Versuche	ED_{50} (fED_{50}) g/ml	Zahl der Versuche
Papaverin	$3{,}7\ (1{,}8) \times 10^{-6}$	10	$3{,}5\ (1{,}8) \times 10^{-6}$	6	$3{,}4\ (1{,}5) \times 10^{-6}$	8
Nitroglyzerin	$4{,}7\ (1{,}7) \times 10^{-5}$	16	$5{,}0\ (1{,}7) \times 10^{-5}$	10	$4{,}3\ (1{,}7) \times 10^{-5}$	7
Atropin	$2{,}4\ (2{,}1) \times 10^{-9}$	7	$1{,}7\ (3{,}3) \times 10^{-6}$	7	$8{,}6\ (2{,}4) \times 10^{-4}$	7
Pheniramin	$4{,}9\ (\ 2\ ) \times 10^{-6}$	5	$1\ \ (1{,}7) \times 10^{-8}$	13	$3\ \ (2{,}5) \times 10^{-4}$	6
Ad 205	$2{,}6\ (2{,}5) \times 10^{-8}$	18	$1{,}1\ (\ 2\ ) \times 10^{-6}$	12	$3{,}8\ (2{,}5) \times 10^{-6}$	8
Novalgin	$5{,}4\ (22\ ) \times 10^{-3}$	17	$4{,}9\ (2{,}1) \times 10^{-4}$	11	-	11
Phenobarbital	$9{,}5\ (2{,}4) \times 10^{-5}$	6	$9{,}7\ (1{,}7) \times 10^{-5}$	7	$1{,}4\ (2{,}2) \times 10^{-4}$	7
NAPAP	$3{,}6\ (\ 3\ ) \times 10^{-4}$	6	$2{,}6\ (2{,}4) \times 10^{-4}$	6	$5{,}4\ (1{,}8) \times 10^{-4}$	5
Codein	$2{,}5\ (1{,}2\ ) \times 10^{-3}$	6	$8\ (14{,}2) \times 10^{-4}$	12	$2{,}8\ (\ 2\ ) \times 10^{-3}$	6
Coffein	$2{,}8\ (1{,}8) \times 10^{-4}$	6	$2{,}3\ (\ 3\ ) \times 10^{-4}$	10	$7{,}9\ (1{,}9) \times 10^{-4}$	7

geraden verliefen bei den einzelnen Spasmogenen verschieden steil.

Codein erschlaffte, wenn es hoch dosiert (ab 1×10^{-3} g/ml) ins Organbad gegeben wurde, häufig zunächst die Därme und verursachte anschließend peristaltische Kontraktionen. ACh- und $BaCl_2$-Spasmen wurden etwa durch gleiche Konzentrationen gehemmt. Bei Histamin verlief die Dosis-Wirkungsgerade flacher als bei ACh und $BaCl_2$. Durch die angewandten Mengen ließ sich die Histaminkontraktion nicht völlig aufheben.

Coffein hemmte die Kontraktionen der drei Spasmogene in Dosen von 8×10^{-5} bis 2×10^{-3} g/ml. Die Regressionsgeraden verliefen verschieden steil.

b) Vergleich der spasmogenen und spasmolytischen Konzentrationen

Vergleicht man die molaren spasmolytischen Konzentrationen mit den molaren Konzentrationen der Spasmogene, so ergibt sich folgendes Bild: Zur Hemmung der ACh-Kontraktion wurde bei Atropin 1/1200, bei Ad 205 1/160 und bei Papaverin ebenfalls 1/160, bei Nitroglyzerin und Phenobarbital das 20- bis 40-fache und bei den restlichen Substanzen das 200- bis 1600-fache der molaren Spasmogendosis benötigt.
Beim Histaminspasmus lag nur Pheniramin (1/250) unter der kontraktionsauslösenden Dosis. Die molaren Konzentrationen der übrigen Substanzen waren bei Atropin, Ad 205 und Papaverin etwa gleich groß wie die Histaminkonzentration; bei Nitroglyzerin, Phenobarbital, Coffein, NAPAP, Codein und Novalgin um das 40- bis 500-fache höher. Zur Hemmung des $BaCl_2$-Spasmus wurde eine niedrigere spasmolytische Konzentration (Papaverin 1/5000, Ad 205 1/650, Nitroglyzerin, Phenobarbital und Coffein je 1/8 bis 1/25) oder etwa die gleiche (Atropin, NAPAP, Codein) benötigt.

c) Kombinationen verschiedener Substanzen

In einer eigenen Versuchsserie (70 Versuche) wurde geprüft, ob sich verschiedene Substanzen in ihrer Wirkung beeinflussen. Es wurden 4 relativ schwach spasmolytisch wirkende Substanzen (Phenobarbital, Coffein, NAPAP und Codein) ausgewählt und mit jeweils einem der restlichen Spasmolytika (Papaverin, Nitroglyzerin, Atropin, Pheniramin, Ad 205 und Novalgin) zusammen angewandt. Beide Substanzen wurden zunächst am gleichen Organ getrennt verabreicht und so dosiert, daß sie die Kontraktion um 20 bis 30 % hemmten. Danach wurden sie gleichzeitig ins Organbad gegeben. Jede Kombination wurde bei ACh-, Histamin- und $BaCl_2$-Spasmen untersucht. Es zeigte sich immer eine additive Wirkung der Spasmolytika. Ein Anhalt für eine hyperadditive Beeinflussung konnte nicht beobachtet werden.

II. Versuche an der narkotisierten Katze

Die Kontraktionen einer Darmschlinge wurden an der Änderung des Innendruckes gemessen. Die Füllung des Darmsegmentes mit Tyrode-Lösung verursachte eine Dehnung der Darmwand und dadurch peristaltische und tonische Kontraktionen. Auf dem Blutweg durch Infusion in die A. mesenterica sup. zugeführtes ACh oder Histamin verstärkte diese Tätigkeit. Bei zunehmender Dosis traten schließlich Spasmen auf, die sich in starken tonischen Kontraktionen äußerten. Wegen des raschen Abbaues von Histamin und ACh klang deren spasmogene Wirkung sofort nach Infusionsende ab. Das Ausmaß der Spasmen hing deshalb weniger von der infundierten Gesamtdosis als vielmehr von der Infusionsstärke (Dosis/Zeiteinheit) ab. 5 - 10 µg/kg/min ACh und 2 - 4 µg/kg/min Histamin lösten etwa gleich starke Spasmen aus. Unter ACh blieb der Tonus ziemlich konstant erhöht, während sich der Darm unter Histamin meistens um einen erhöhten Mittelwert rhythmisch kontrahierte. ACh und Histamin wirkten in diesen Dosen maximal dilatierend. Trotz der hohen Dosierung gelangten keine nennenswerten Mengen dieser Substanzen durch die Leber in den großen Kreislauf, da der arterielle Druck allgemein nicht gesenkt wurde.

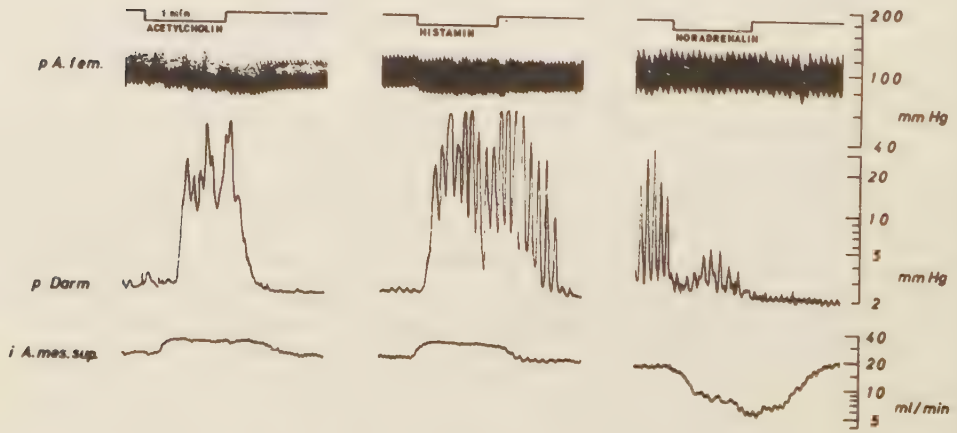

Abb. 5. Wirkung von intraarteriell in die A. mes. sup. infundiertem ACh (5 - 10 µg/kg), Histamin (2 - 4 µg/kg) und Noradrenalin (1 - 2 µg/kg) an der narkotisierten Katze. p Druck; i Stromstärke.

$BaCl_2$ wurde am Ganztier als Spasmogen nicht angewandt. Vorversuche hatten ergeben, daß wiederholte intraarterielle Infusionen zu toxisch wirkten.

Da ACh und Histamin dilatierend wirkten, wurde als konstringierende Substanz noch Noradrenalin angewandt. 1 - 2 µg/kg/min Noradrenalin kontrahierten die Gefäße so stark, daß die Strömung auf ca. 20 % des Ausgangswertes absank. In dieser Dosierung hemmte Noradrenalin die Motorik des Darmes und verminderte dessen Tonus gering.

Die zu untersuchenden Substanzen wurden ebenfalls in die A. mes. sup. appliziert. Dies erlaubte, ihre Wirkung nicht nur auf die glatte Muskulatur des Darmes, sondern auch auf die Mesenterialgefäße zu prüfen. Die spasmolytische Wirkung der verschiedenen Substanzen wurde geprüft an:

1. einer pharmakologisch unbeeinflußten, vorgedehnten Ileumschlinge,
2. durch Histamin und ACh erzeugten Darmspasmen,
3. der Ruhedurchblutung der Widerstandsgefäße des Darmes,
4. der durch Noradrenalin kontrahierten Gefäßmuskulatur.

a) Motilität des vorgedehnten Ileums

Peristaltik und Tonus des Darmes wurden von einigen Substanzen vermindert, von anderen verstärkt. Die minimalen Dosen, bei denen die verschiedenen Wirkungen durchschnittlich auftraten, sind in Tab. II dargestellt.

Papaverin hemmte ab 0,4 mg/kg die Peristaltik und senkte den Darmtonus ab 1 mg/kg.

Nitroglyzerin. Infusionen ab 40 µg/kg erniedrigten den Tonus stark. Die Peristaltik wurde dabei völlig aufgehoben. Diese Wirkungen beschränkten sich stets auf die Dauer der Infusion.

Atropin. Die Darmmotilität ließ sich durch Atropin nicht sicher hemmen. Mengen von 1 - 200 µg/kg senkten teilweise den Tonus gering; häufig war kein Einfluß auf die Motilität zu erkennen.

In 2 Versuchen wurde die Peristaltik nach Ablauf der Infusion kurz gehemmt. Bei höherer Dosierung (ab etwa 4 mg/kg) stieg der Tonus regelmäßig während der Infusion an.

Pheniramin hemmte ab 30 µg/kg die Peristaltik vollständig und senkte den Tonus. Bei dieser Dosierung dauerte die Peristaltikhemmung etwa 2 - 3 Minuten. Hoch dosiert kehrte sich die Wirkung um: 10 mg/kg steigerten den Tonus während der Infusion und verursachten anschließend 4 - 10 Minuten dauernde peristaltische Kontraktionen.

Ad 205 senkte ab 30 µg/kg den Tonus und hemmte gleichzeitig die Darmbewegungen. Die Lähmung der Motilität dauerte bei dieser Dosierung ca. 8 - 10 Minuten. Höhere Dosen verlängerten sie.

Novalgin beeinflußte bis 20 mg/kg die Darmmotilität nicht. Bei höherer Dosierung (20 - 400 mg/kg) steigerte es in 8 von 11 Versuchen die Peristaltik und erhöhte gleichzeitig den Tonus. In 3 Versuchen wirkten auch diese Konzentrationen nicht. Die Förderung der Darmtätigkeit trat in 5 Versuchen zu Beginn und in 1 Versuch erst 2 Minuten nach der Infusion auf; in 2 Versuchen ging ihr eine 1 - 2 Minuten dauernde Tonussenkung voraus. Die Peristaltik blieb etwa 20 - 30 Minuten gesteigert.

Phenobarbital verminderte ab 1 mg/kg Tonus und Peristaltik für ca. 2 - 5 Minuten.

NAPAP. Intraarterielle Infusionen bis 0,2 mg/kg beeinflußten Darmbewegungen und Tonus nicht. Mengen von 0,2 - 28 mg/kg hemmten in 5 Versuchen die Peristaltik während der Infusion und steigerten sie danach etwa 3 - 8 Minuten; in 8 Versuchen wirkte auch diese Dosierung nicht.

Codein wurde an 3 Tieren untersucht. An einem Tier steigerten Codeininfusionen ab 0,2 mg/kg regelmäßig den Darmtonus während der Infusion, ohne die Peristaltik zu beeinflussen. An den anderen beiden Tieren löste Codein (ab 1 mg/kg) immer eine Tonussenkung mit gleichzeitiger Peristaltikhemmung aus, die etwas verzögert während oder nach der Infusion auftrat. Die Dauer der Darmlähmung nahm mit steigender Dosierung zu.

Tabelle II

Spasmolytische Wirkung am vorgedehnten und spastisch kontrahierten Ileum der Katze in situ.

	Dosenangabe in mg/kg						
	Motilität bei 3 - 6 mm Hg Innendruck				Spastisch kontrahierter Darm		Maximal angewandte Dosis
	Tonus		Peristaltik		ACh-Spasmus	Histamin-Spasmus	
	erhöht	gesenkt	verstärkt	gehemmt			
	Minimal wirksame Dosis				40 - 60%ige Hemmung		
Papaverin	-	1	-	0,4	2 - 4	2 - 4	26
Nitroglyzerin	-	0,04	-	0,04	-	-	8
Atropin	4	(-)[a]	-	(-)	0,008 - 0,012	0,8 - 2	5
Pheniramin	10	0,03	10	0,03	0,8 - 2	0,08 - 0,09	33
Ad 205	-	0,03	-	0,03	0,04 - 0,06	0,04 - 0,06	4
Novalgin	20 - 400[b]	(-)	20 - 400	-	200 - 500[c]	90 - 110	500
Phenobarbital	-	1	-	1	100 - 150	70 - 100	180
NAPAP	-	-	(0,2 - 28)	(0,2 - 28)	-	-	28
Codein	(0,2)	1	-	1	-	(36)	36
Coffein	0,6 - 50	8 - 130	0,6 - 50	8 - 130	-	-	100

a Klammern bedeuten, daß Wirkungen nur in wenigen Versuchen auftraten (siehe Text).
b Bei Angabe zweier Zahlen variierte die minimal wirksame Dosis.
c Maximal erzielte Hemmung betrug 3o - 4o %.

Coffein. Mengen von 0,6 - 8 mg/kg vermehrten und verstärkten die rhythmischen Kontraktionen über Stunden. Bei Infusion von 8 - 50 mg/kg trat häufig vor der Peristaltiksteigerung zunächst eine kurze Hemmung der Darmtätigkeit auf. Hohe Konzentrationen (50 - 130 mg/kg) wirkten anschließend lähmend für 20 - 30 Minuten.

b) Spastisch kontrahierter Darm

ACh und Histamin wurden zu Beginn eines Versuches wiederholt infundiert, um mehrere etwa gleich starke Kontraktionen auszulösen, deren durchschnittliche Höhe als 100 % galt. Es war nicht beabsichtigt, am Ganztier eine exakte Dosis-Wirkungskurve wie an den isolierten Organen aufzustellen. Dazu wäre eine zu hohe Zahl an Tieren nötig. Die spasmolytische Wirkung der verschiedenen Substanzen wurde vielmehr quantitativ durch jene Dosis getestet, welche den ACh- bzw. Histamin-Spasmus um 40 bis 60 % hemmte. Die Ergebnisse sind in Tab. II zusammengefaßt. Die nachfolgend angegebenen Dosen beziehen sich, wenn nichts anderes angegeben ist, auf eine etwa 50%ige Hemmung.

Papaverin hemmte sowohl den ACh- als auch den Histamin-Spasmus im Bereich von 2 - 4 mg/kg. Die Hemmung war nach etwa 30 Minuten abgeklungen.

Nitroglyzerin konnte in 4 Versuchen nur bis 1 mg/kg dosiert werden. In diesen Konzentrationen wirkte es nicht spasmolytisch. Stärkere Infusionen koagulierten das Blut in der A. mes. sup., so dass die Strömung absank. In einem Versuch konnten Dosen bis 8 mg/kg angewandt werden. Hierbei wurde der ACh-Spasmus um 20 bis 30 % vermindert, während der Histamin-Spasmus nicht beeinflußt wurde.

Atropin hemmte ACh-Spasmen durch 0,008 - 0,012 mg/kg und Histamin-Spasmen durch 0,8 - 2 mg/kg. Die spasmolytische Wirkung hielt 2 - 3 Stunden an.

Pheniramin. Infusionen von 0,08 - 0,09 mg/kg hemmten Histamin-Kontraktionen. ACh-Spasmen wurden erst durch 15-fach höhere Dosen (0,8 - 2 mg/kg) gehemmt. Pheniramin wirkte gegenüber ACh länger spasmolytisch, als gegenüber Histamin bei gleicher anfänglicher Hemmung.

Ad 205. 0,04 - 0,06 mg/kg hemmten sowohl ACh- als auch Histamin-Spasmen etwa gleich stark. Die spasmolytische Wirkung gegen Histamin dauerte 20 - 30, gegen ACh 40 - 60 Minuten. In einem Versuch wurde zur Hemmung des Histamin-Spasmus das 50-fache der sonstigen Menge benötigt.

Novalgin wirkte wie am isolierten Organ stärker bei Histamin- als bei ACh-Kontraktionen. Infusionen von 80 - 200 mg/kg hemmten Histamin-Spasmen in steigendem Maße von 20 - 95 %. Zu einer ca. 50%igen Hemmung wurden 90 - 110 mg/kg benötigt. ACh-Spasmen konnten erst in hohen Dosen (200 - 500 mg/kg) abgeschwächt werden. Die maximal erzielte Hemmung betrug 30 - 40 %. Die Wirkung hoher Novalgindosen klang durchschnittlich innerhalb 1 Stunde ab.

Phenobarbital hemmte ACh-Spasmen durch 100 - 150 mg/kg, Histamin-Spasmen durch 70 - 100 mg/kg. Eine mittlere Hemmung bildete sich in 30 Minuten vollständig zurück.

NAPAP konnte wegen geringer Wasserlöslichkeit nur in Dosen bis zu 28 mg/kg angewandt werden. In den angewandten Mengen wirkte es nicht spasmolytisch.

Codein. Infusionen bis 15 mg/kg hemmten weder Histamin- noch ACh-Spasmen. Ab etwa 12 mg/kg traten regelmäßig krampfartige Zuckungen an Rumpf und Extremitäten des Tieres auf. In einem Versuch hemmten 36 mg/kg nach einer vorübergehenden Krampfphase den Histamin-Spasmus um 80 % und den ACh-Spasmus um etwa 25 %. Die Wirkung hielt über 30 Minuten an und verstärkte sich noch.

Coffein beeinflußte in Mengen bis 100 mg/kg weder Histamin- noch ACh-Kontraktionen.

c) Mesenterialgefäße bei Ruhedurchblutung

Die Ruhedurchblutung der A. mes. sup. betrug in 36 Versuchen durchschnittlich 15 - 25 ml/min. Es hing von der Höhe der infundierten Dosis und der betreffenden Substanz ab, ob und wie stark die Durchblutung verändert wurde. Alle Substanzen erhöhten die Blutströmung in geeigneter Dosierung. Die Vasodilatation bildete sich in der Regel innerhalb 1/2 - 1 Minute nach Infusionsende zurück; bei Papaverin und Coffein dauerte es durchschnittlich 2 - 3 Minuten. Nach starken Infusionen normalisierte sich die Strömung bei allen Substanzen langsamer.

Um die Substanzen hinsichtlich ihrer gefäßerweiternden Wirkung vergleichen zu können, wurde ständig gleichzeitig die Strömung in der A. mes. sup. und der arterielle Druck gemessen. Die Abnahme des Strömungswiderstandes (R = P/I) galt als Maß der vasodilatierenden Wirkung. In Tab. III ist die prozentuale Änderung des peripheren Widerstandes in der A. mes. sup. bei verschiedener Dosierung dargestellt.

Infusionen von 1 mg/kg und mehr Nitroglyzerin senkten die Strömung der A. mes. sup. in 4 Versuchen auf etwa 1 ml/min. Es handelte sich dabei nicht um eine Vasokonstriktion. Vielmehr koagulierte Nitroglyzerin das Blut und verstopfte dadurch das Gefäß. In einem Versuch lösten Mengen bis 8 mg/kg keine derartigen Erscheinungen aus. - Zu Beginn der Coffeininfusionen fiel die Blutströmung fast immer für kurze Zeit (ca. 6 Sekunden) ab und stieg unmittelbar danach über den Ausgangswert an. Die initiale Vasokonstriktion verstärkte sich bei höherer Dosierung. - Novalgininfusionen erhöhten den Blutdruck mäßig, wenn 20 mg/kg und mehr verabreicht wurden. Der Blutdruck stieg nach oder während der Infusion um durchschnittlich 20 - 30 mm Hg an und sank in 10 - 12 Minuten auf den Ausgangswert ab.

Die Vasodilatation während der Infusion von Histamin blieb nach Verabreichung von 10 - 33 mg/kg Pheniramin in der Regel bestehen; in einigen Versuchen wurde sie deutlich abgeschwächt.

Tabelle III

Vasodilatierende Wirkung (A. mesenterica sup. der narkotisierten Katze)

	Prozentuale Abnahme des Strömungswiderstandes nach						
Dosis mg/kg i.a. A. mes.	0,01 - 0,1	0,1 - 0,5	0,5 - 1,5	1,5 - 5	5 - 15	15 - 50	50 - 150
Papaverin	9,5(±3)[a]	20,4(±4,2)	43,6(±8,4)	41,1(±10,2)	51,5(±7,3)	--	--
Nitroglyzerin	40,8(±18,5)	24,5(±16,2)	45,8(±8,5)	64,2(±12,1)	--	--	--
Atropin	5,8(±6,2)	6,2(±7,1)	0	0	--	--	--
Pheniramin	0	0	0	27,3(±17)	26,4(±14,3)	41,3(±16,1)	--
Ad 205	0	23,4(±4,8)	39,3(±8,6)	41,2(±12,4)	--	--	--
Novalgin	0	0	0	0	0	9,5(±11,2)	6,1(±7,2)
Phenobarbital	0	0	0	12,1(±8,1)	19,3(±7,6)	30,1(±12,3)	42,3(±4,6)
NAPAP	0	13,2(±11,8)	3,5(±4,6)	26,3(±17,4)	--	--	--
Codein	0	0	4,6(±6,8)	5,1(±7,2)	25,8(±16,3)	27,6(±19,7)	--
Coffein[+]	0	4,1(±6,2)	5,8(±7,6)	12,3(±9,4)	23,4(±12,5)	43,2(±11,2)	57,6(±17,3)

a Standardabweichung in Klammern

-- nicht angewandte oder nicht auswertbare Dosis

+ bei Coffein trat häufig initial eine kurze Vasokonstriktion auf

d) Vasokonstriktion der Mesenterialgefäße durch Noradrenalin

Noradrenalin wurde 3 - 4 Minuten nach den einzelnen Substanzen infundiert. Eine Abschwächung der Vasokonstriktion läßt sich somit nur bei Substanzen erwarten, deren gefäßerschlaffende Wirkung noch einige Zeit nach der Infusion bestehen bleibt. Keine der angewandten Substanzen konnte die Gefäßverengung vollständig unterdrücken. Papaverin (2 - 8 mg/kg) und Coffein (80 - 180 mg/kg) schwächten sie bei einem Teil der Versuche ab. Die ursprüngliche Konstriktion wurde hierbei um etwa 20 - 4o % vermindert. Die übrigen Substanzen beeinflußten die Vasokonstriktion nicht.

Diskussion

Wirkungen auf glattmuskuläre Organe hängen sowohl von der Art des Organes als auch davon ab, ob sich das Organ isoliert in einer Nährlösung befindet oder in situ belassen wird.

Das isolierte Organ ist von seiner übergeordneten Innervation und von humoralen Einflüssen befreit. Pharmaka können den Tonus seiner glatten Muskulatur nur durch direkten Angriff an der Muskelzelle selbst oder an nervösen Strukturen in der Wand des Organs beeinflussen. Sie gelangen an den Wirkort von außen durch Diffusion, "durchtränken" also das ganze Organ. Sie können nur durch Abbau oder Auswaschen eliminiert werden.

In situ ist außer der peripheren Wirkung auch ein indirekter Einfluß auf nervalem oder humoralem Wege möglich. Diese indirekte Wirkung läßt sich weitgehend vermindern, wenn man die Pharmaka arteriell infundiert. In die A. mes. sup. verabreichte Substanzen gelangen über die Leber in den Kreislauf. Die angewandten Dosen von ACh und Histamin wurden jedoch in Blut und Leber rasch inaktiviert. Ihre Applikation rief keine allgemeinen Wirkungen hervor. ACh und Histamin als Darmspasmogene in situ zu verwenden, hatte daher den großen Vorteil, daß sie nur am Darm wirkten. Im Gegensatz dazu mußte bei Verabfolgung der übrigen Substanzen mit Wirkungen auf den Gesamtorganismus gerechnet werden. Durch intraarterielle Infusion konnten die Pharmaka niedriger dosiert werden als bei intravenöser. Trotzdem waren zur Spasmolyse häufig hohe Dosen erforderlich, die auch allgemein wirkten. Um die Wirksamheit einer Substanz in situ zu beurteilen, muß daher immer auf die maximal angewandte Dosis geachtet werden.

Die Substanzen gelangen an den Darm auf dem Blutweg. Möglicherweise verteilen sie sich hierbei nicht gleichmäßig, da sie durch die Blutströmung von ihrem Wirkort auch wieder entfernt werden. Die Substanzen können also nicht nur durch Abbau,

sondern auch durch Abtransport eliminiert werden. Es ist also zu erwarten, daß die Wirkung kürzere Zeit als am isolierten Organ dauert. Hinzu kommt, daß bei arterieller Anwendung die Menge eines Pharmakons, welche tatsächlich zur Wirkung kommt, nicht genau ermittelt werden kann, weil ein Teil der applizierten Dosis die Peripherie passiert, ohne gewirkt zu haben. Dies gilt insbesondere für Substanzen, welche dilatierend wirken (FELIX u. MATTES, 1966). So kann also eine effektive Dosis an einem isolierten Organ kaum, bzw. nur mit großem Vorbehalt mit einer gleichstarken Dosis an dem Organ in situ verglichen werden. Vielmehr muß die Wirksamkeit auf einen Standard bezogen werden, von dem feststeht, daß er in situ und in vitro auf die gleiche Weise wirkt. Diese Bedingung wurde durch Papaverin erfüllt, denn es zeigte sich sowohl am isolierten Darm wie auch am Darm in situ gleich wirksam gegenüber den verschiedenen Spasmogenen. Somit besitzt Papaverin unter beiden Versuchsbedingungen eine auffallend konstante unspezifische Wirkungsweise und eignet sich als Standard für die übrigen Substanzen.

Um die spasmolytische Wirksamkeit zu vergleichen, wurde das Wirkungsverhältnis der Substanzen zu Papaverin (Papaverin = 1) errechnet. Die Angaben beziehen sich auf eine 50%ige Hemmung und sind in Tab. IV dargestellt. Es ist besonders zu beachten, daß exakte quantitative Vergleiche nur bei Substanzen möglich sind, deren Dosis-Wirkungsgeraden parallel zu Papaverin verlaufen. Im folgenden wird bei der Besprechung einer Substanz immer auf ihren Kurvenverlauf in Abb. 4 eingegangen. Aus Tab. IV läßt sich entnehmen, ob eine Substanz am isolierten Organ oder am Darm in situ relativ stärker wirkte. Steigt oder fällt der Wirkungsquotient am Ganztier, so bedeutet dies, daß die Substanz im Vergleich zu Papaverin stärker oder schwächer wirkte als am isolierten Organ.

Die Substanzen werden in 3 Gruppen besprochen. In der ersten werden Substanzen (Papaverin, Nitroglyzerin, Phenobarbital und Coffein) zusammengefaßt, die die verschiedenen Spasmogene durch etwa gleiche Konzentrationen hemmten. Sie wirkten also

ähnlich unspezifisch wie Papaverin. In der zweiten Gruppe befinden sich Substanzen (Atropin, Pheniramin) mit spezifischen Antagonismen gegen ein Spasmogen. Ad 205 wurde in diese Gruppe auf genommen, da es am isolierten Ileum die Kontraktionen durch ACh wesentlich stärker hemmte als die durch Histamin und $BaCl_2$. Die dritte Gruppe enthält die übrigen Substanzen (Novalgin, Codein, NAPAP), die sich in keine der beiden ersten Gruppen einordnen lassen.

I. Papaverin, Nitroglycerin, Phenobarbital, Coffein

Wie aus den Versuchen hervorgeht, hemmen die 4 Substanzen ACh-, wie Histamin- und $BaCl_2$-Spasmen des isolierten Darmes gleich stark. Auch am Darm in situ hemmen Papaverin und Phenobarbital die ACh-Kontraktionen ebenso stark wie die Histamin-Kontraktionen Nitroglycerin und Coffein konnten am Ganztier in den für eine Spasmolyse erforderlichen Dosen nicht angewandt werden, da Nitroglycerin in höheren Dosen das Blut in der A.mesent.sup. koagulierte und Coffein Krämpfe erzeugte.

Die Dosis-Wirkungsgerade von Coffein verläuft bei Histaminkontraktionen flacher als bei ACh- und $BaCl_2$-Kontraktionen. Die drei Regressionsgeraden befinden sich jedoch innerhalb eines engen Dosenbereiches (1×10^{-4} bis 2×10^{-3} g/ml Coffein), was für eine unspezifische Hemmung spricht. Bei den übrigen Substanzen dieser Gruppe verlaufen sämtliche Dosis-Wirkungsgeraden nahezu parallel. Ihre spasmolytische Wirkung kann daher an Hand der ED_{50} verglichen werden. Bei Coffein gilt dieser Vergleich nur für die Hemmung der ACh- und $BaCl_2$- Kontraktionen.

Entsprechend den Wirkungsquotienten 1 : 0,07 : 0,03 : 0,004 - 0,01 fällt die spasmolytische Wirksamkeit von Papaverin : Nitro-

glyzerin : Phenobarbital : Coffein ab. Papaverin übertrifft also die restlichen Substanzen um über das 10 - 100-fache. Die Tatsache, daß die Dosiswirkungsgeraden in der Regel parallel zu der von Papaverin verlaufen und alle Spasmogene durch etwa gleiche Konzentrationen gehemmt wurden, zeigt, daß Nitroglyzerin, Phenobarbital und Coffein über einen ähnlichen muskulotropen Mechanismus wirken wie Papaverin (SCHMITERLÖW, 1948). Um die muskulotrope Spasmolyse auszulösen, werden bei den einzelnen Substanzen verschieden hohe Dosen benötigt.

Spasmolytische Wirkung und die Fähigkeit, die spontane Motilität des Darmes in situ zu hemmen, laufen nicht parallel. Auf die kleinste wirksame Dosis bezogen wirkt Nitroglyzerin etwa 20-mal stärker als Papaverin und Phenobarbital. Coffein beeinflußt die Darmmotilität wechselnd. Es vermag die Darmtätigkeit sowohl zu hemmen als auch zu steigern. Ähnlich unterschiedlich wirkte es auch auf die Mesenterialgefäße. Darauf wird weiter unten eingegangen.

Steigert man die Dosierung der in die A. mes. sup. infundierten Substanzen, so dilatieren Nitroglyzerin, Papaverin und Coffein die Gefäße bevor sie die Darmmotorik beeinflussen. Phenobarbital löst beide Wirkungen bei gleicher Dosierung aus. Bei Papaverin mußte beispielsweise, um die Peristaltik zu hemmen, das 10-fache der kleinsten vasodilatierenden Dosis angewandt werden. Ähnliches gilt für Nitroglyzerin und Coffein. Intraarterielle Infusionen von Nitroglyzerin, Papaverin und Coffein beeinflussen demnach stärker die Gefäße als den Darm. In diesem Sinne spricht auch, daß alle drei Substanzen in den am Ganztier angewandten Dosen den Widerstand der Mesenterialgefäße (Tab. III) stark senkten, während nur Papaverin spasmolytisch wirkte.

Bei gleicher Dosierung wurden die Darmgefäße am stärksten durch Nitroglyzerin erweitert, dann folgten Papaverin, Coffein und Phenobarbital. Hinsichtlich der vasodilatierenden Wirkung dieser Substanzen finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. RICHTER (1964) konnte an Mäusen nur nach Coffein,

nicht aber nach Papaverin und Phenobarbital eine Vasodilatation feststellen. Als Kriterium einer Gefäßerweiterung verwendet er eine signifikante Temperatursteigerung der Vorderpfote. BÜRGI (1945) prüfte die gleichen Substanzen an isolierten Mesenterialarterien des Rindes, die durch Adrenalin und Histamin kontrahiert wurden. Nur Nitroglyzerin (10^{-6} g/ml) hob die Arterienkontraktion vollständig auf, während Papaverin und Barbiturate sie stark und Coffein sie gering verminderte. Die unterschiedlichen Befunde beruhen zum Teil darauf, daß Änderungen der Gefäßweite durch Messungen der Hauttemperatur einer Extremität nicht quantitativ erfaßt werden können. Andererseits können Ergebnisse an isolierten Arterien nur mit großem Vorbehalt auf in situ belassene übertragen werden. Dies zeigt Histamin deutlich. Intravenös und intraarteriell verabreicht, dilatiert Histamin die Gefäßgebiete des großen Kreislaufs (FELDBERG u. SCHILF, 1930), während es isolierte Mesenterial- u. Coronararterien verengt (HÄUSLER u. FILLIPI, 1954). Zur Beurteilung vasodilatierender Effekte von Substanzen am intakten Organismus eignet sich somit nur eine Methode, mit der der Gefäßwiderstand gemessen wird, wie es in den vorliegenden Versuchen geschah.

Die verschiedenen Pharmaka wirkten nicht nur verschieden stark, sondern auch verschieden lange an Gefäßen und Darm. Eine Abnahme des Strömungswiderstandes um 40 % des Ausgangswertes bildete sich nach Nitroglyzerin und Phenobarbital innerhalb 1/2 - 1 Minute zurück; nach Papaverin und Coffein in 2 - 3 Minuten. Am Darm hemmten Phenobarbital, Papaverin und Coffein, entsprechend hoch dosiert, die Motilität etwa 10 - 20 Minuten, während Nitroglyzerin nur während der Infusion wirkte. Für die verschieden lange Wirkung an Gefäß und Darm mag weitgehend eine ungleichmäßige Verteilung der Substanzen verantwortlich sein. An den Gefäßen wird aber offenbar Papaverin und Coffein doch merklich langsamer vom Wirkort eliminiert als Nitroglyzerin und Phenobarbital. Dies würde erklären, warum nur Papaverin und Coffein die Vasokonstriktion durch Noradrenalin, die nach Infusion der dilatierenden Substanzen erfolgte, abzuschwächen vermochten. PICHLER et al. (1953) zufolge hält

Tabelle IV

Vergleich der spasmolytischen Wirkung am isolierten Ileum des Meerschweinchens und am Ileum der Katze in situ bezogen auf Papaverin = 1

	Wirkungsverhältnis[a] Substanz : Papaverin				
	Isoliertes Ileum des Meerschweinchens			Ileum der Katze in situ	
	ACh	Histamin	$BaCl_2$	ACh	Histamin
Papaverin	1	1	1	1	1
Nitroglyzerin	0,072	0,068	0,083	-	-
Atropin	1540	2	0,0042	300	2,5
Pheniramin	0,74	350	0,012	2	35
Ad 205	127	3	0,94	60	60
Novalgin	0,0006	0,0071	-	(0,006)[b]	0,03
Phenobarbital	0,039	0,036	0,026	0,02	0,035
NAPAP	0,01	0,013	0,0063	-	-
Codein	0,0014	0,004	0,0012	-	(0,08)
Coffein	0,013	0,015	0,004	-	-

a Das Wirkungsverhältnis wurde für den isolierten Darm aus der ED_{50} errechnet, für das Ileum der Katze in situ aus der durchschnittlichen Dosierung für eine 50%ige Hemmung.

b Das Wirkungsverhältnis bezieht sich auf die Dosierung der maximal erreichten Hemmung von 30 - 40 %.

auch an isolierten Rinderarterien die Tonusenkung durch Papaverin längere Zeit an und ist schwer auswaschbar.

Geringe Konzentrationen von Coffein verursachen an isolierten Därmen rhythmische Kontraktionen, während hohe Dosen die Peristaltik hemmen und den Tonus senken (KOMANT, 1931). Blutgefäße können durch Coffein erweitert und verengt werden. Die Vasodilatation wird auf eine direkte Erschlaffung der Gefäßmuskulatur zurückgeführt. Als Ursache der Vasokonstriktion wird allgemein eine Stimulierung des Vasomotorenzentrums angenommen (GOODMAN a. GILMAN, 1965). In den Versuchen an der narkotisierten Katze

verengte Coffein, in die A. mes. sup. infundiert, initial kurz das Gefäß. Unmittelbar danach erweiterten sich die Gefäße. Coffein löste diese Wirkung nicht im Zentralnervensystem aus, denn sie beginnt, bevor es dorthin gelangt sein kann. BOCK (1932) beobachtete an der perfundierten Hundeextremität nach Coffein ebenfalls eine rasch einsetzende kurzdauernde Verengung mit nachfolgender Gefäßerweiterung. Auch an isolierten Arterienstreifen wirkt Coffein nach PICHLER et al. (1953) sowohl kontrahierend als auch dilatierend. Es besteht demnach kein Zweifel, daß Coffein peripher gefäßverengend wirken kann. Die bei intraarterieller Infusion beobachtete Konstriktion dauerte jedoch nur sehr kurz im Verhältnis zur Vasodilatation. - Die Motorik des Katzendarmes wurde durch kleine und mittlere Coffeinmengen gefördert, während große lähmend wirkten. Das Verhalten entspricht also weitgehend dem isolierter Därme (siehe oben).

II. Atropin, Pheniramin, Ad 205

Die cholinolytische Wirkung von Atropin und der Histaminantagonismus von Pheniramin traten an den isolierten und in situ befindlichen Därmen deutlich hervor. Ihre spezifische Wirkung war am Ganztier schwächer als am isolierten Organ, was sich durch Abnahme des Wirkungsverhältnisses zu Papaverin (Tab. IV) ausdrückt. Ad 205 war gegen ACh-Spasmen stark wirksam. Seine Dosis-Wirkungsgerade verläuft flacher als bei Atropin und Papaverin, so daß ein genauer Wirkungsvergleich nicht möglich ist. Jedenfalls wirkte Ad 205 gegenüber ACh-Kontraktionen sowohl am isolierten Darm als auch am Ganztier schwächer als Atropin. Dies stimmt mit Befunden von SIGG (1963) an der narkotisierten Katze überein, wonach Ad 205 bei gleicher Dosierung wie Atropin die durch Vagusreizung ausgelösten Duodenalkontraktionen geringer abschwächt. Nach ENGELHARDT u. WICK (1960) wirkt Ad 205 bei ACh-Spasmen des isolierten Rattenileums dagegen bis doppelt so stark spasmolytisch wie Atropin.

Ad 205 hemmte Histamin- und $BaCl_2$-Kontraktionen des isolierten Ileums des Meerschweinchens etwa durch gleiche Konzentrationen wie Papaverin. Die Regressionsgeraden beider Substanzen verliefen wiederum nicht parallel. Betrachtet man die spasmolytische Wirksamkeit bei ACh-, Histamin- und $BaCl_2$-Spasmen, so zeigt sich, daß Atropin und Pheniramin zwar ein Spasmogen spezifisch hemmten und bei einem weiteren etwa gleich stark wie Papaverin wirkten, daß aber beide gegen $BaCl_2$-Kontraktionen sehr wenig wirksam waren. Ad 205 dagegen zeigte einen relativ spezifischen Antagonismus zu ACh und gleichzeitig bei Histamin- und $BaCl_2$-Spasmen eine etwa dem Papaverin entsprechende muskulotrope Wirkung. So betrachtet, übertraf Ad 205 alle übrigen geprüften Substanzen an spasmolytischer Wirksamkeit.

Zum Unterschied zu den Ergebnissen am isolierten Ileum wirkt Ad 205 am isolierten Rectum des Meerschweinchens nach ENGELHARDT u. WICK (1960) 200 - 400-mal stärker als Papaverin gegenüber $BaCl_2$ und ist gegen Histamin "fast unwirksam". Eine ebenfalls sehr geringe Wirkung gegen Histamin beobachtete SIGG (1963) an der Blase narkotisierter Hunde. In unseren Versuchen am Katzendarm in situ wirkte Ad 205 gegen ACh- und Histamin-Spasmen gleich stark. Höhere Konzentrationen gegen Histamin wurden nur in einem Versuch benötigt. Gegen Histamin-Spasmen war Ad 205 am Darm in situ relativ wirksamer als an den isolierten Organen. Das Wirkungsverhältnis (Tab. IV) stieg um das 20-fache an. Es übertraf damit das spezifisch wirkende Pheniramin. Die Ursache für die Zunahme der histaminantagonistischen Wirkung am Ganztier, läßt sich aus den Versuchen nicht erklären.

Atropin schwächte die Motilität des vorgedehnten Katzendarmes wenig oder gar nicht ab. Pheniramin und Ad 205 dagegen wirkten stärker als die übrigen Substanzen. Beide lähmten den Darm etwa ab der gleichen Dosis. Ad 205 wirkte aber 5-mal länger als Pheniramin. Die Überlegenheit von Ad 205 beschränkt sich also nicht nur auf den spastisch kontrahierten Darm, sondern zeigt sich auch an der durch Dehnung ausgelösten Peristaltik. Die starke Hemmung der Darmmotilität dürfte kaum der cholinolytischen Wir-

kung von Ad 205 zuzuschreiben sein, da Atropin die peristaltischen Kontraktionen nicht eindeutig hemmte. Daß sonst nur noch das Antihistaminicum Pheniramin in den gleichen niedrigen Dosen die Darmmotilität lähmte, läßt schließen, daß die starke histaminantagonistische Wirkung von Ad 205 am Ganztier die Ursache ist.

Hohe Dosen von Pheniramin und Atropin in die A. mes. sup. erhöhten während der Infusion den Darmtonus. Pheniramin erzeugte außerdem rhythmische Kontraktionen. Diese Erscheinungen dürften bei therapeutischer Anwendung belanglos sein, da sie nur bei hohen toxischen Dosen auftraten und demnach wahrscheinlich eine unspezifische Reizung des Darmes darstellen. Die angewandten Dosen von Pheniramin verminderten die Vasodilatation durch nachfolgend verabreichtes Histamin nur in wenigen Versuchen. Die durch Histamin ausgelöste Blutdrucksenkung wird nach GATZEK u. MECHELKE (1950) durch Pheniramin zwar deutlich abgeschwächt, aber nie gänzlich aufgehoben. Beide Befunde weisen auf eine relativ schwache histaminantagonistische Wirkung von Pheniramin an den Gefäßen hin.

Im Gegensatz zu den unspezifisch wirkenden Substanzen dilatierten Atropin, Pheniramin und Ad 205 bei spasmolytischer Dosierung die Mesenterialgefäße gering oder überhaupt nicht. Pheniramin erweiterte erst ab 2 mg/kg die Gefäße für die Dauer der Infusion. Über die Wirkung von Atropin auf die Blutgefäße liegen unterschiedliche Beobachtungen vor. SCHILF (1927) und HAMET (1936) fanden eine ausgeprägte Vasodilatation, während BUSSEL (1940) und EULER (1938) nur einen geringen oder keinen dilatierenden Effekt feststellten. Nach GASKELL (1956) verursachen 0,8 mg Atropin in die Brachialarterie des Menschen gespritzt unmittelbar eine Dilatation, die aber nicht bestehen bleibt. In unseren Versuchen löste Atropin (maximal angewandte Dosis 5 mg/kg) bei Infusion in die A. mes. sup. keine signifikante Gefäßerweiterung aus.

Nach SIGG (1963) erhöht Ad 205 den Perfusionsstrom durch das isolierte Kaninchenohr. Die Wirkung auf das Gefäßsystem kann aber nur unzureichend mit einer Perfusionsmethode charakterisiert werden, da Ad 205 durch Verminderung der Oberflächenspannung die ausfließenden Tropfen verkleinert und dadurch ihre Zahl erhöht (ENGELHARDT u. WICK, 1960). Eine derartige Fehlerquelle scheidet bei der von uns verwendeten Methodik aus. Mit ihr zeigte Ad 205 ab 0,2 mg/kg eine Vasodilatation, die etwas geringer oder gleich stark wie die von Papaverin war. Intraarterielle Infusionen von Ad 205 in die A. mes. sup. wirkten zwar stärker auf die Darmmotilität, erweiterten aber bei etwa 10-fach höherer Dosierung die Darmgefäße deutlich.

III. Novalgin, Codein, NAPAP

Um die spasmolytische Wirkung dieser Substanzen am isolierten Meerschweinchenileum zu beurteilen, muß die unterschiedliche Steilheit ihrer Dosis-Wirkungsgeraden (Abb. 4) beachtet werden. Parallel zu Papaverin verliefen nur die von Codein und NAPAP bei $BaCl_2$-Spasmen, so daß nur hier das Wirkungsverhältnis einem ausreichend genauen Vergleich entspricht. Auch bei Berücksichtigung dessen, zeigt sich jedenfalls deutlich, daß NAPAP stärker spasmolytisch bei allen drei Spasmogenen wirkte, als Codein und Novalgin. Die spasmolytischen Konzentrationen von NAPAP kommen dabei denen von Coffein am nächsten. Bei Histamin-Kontraktionen des isolierten Darmes war NAPAP in unseren Versuchen etwa 1/80 so stark wirksam wie Papaverin, während WEIKEL u. LISH (1958) nur 1/400 der Papaverinwirkung feststellten. Am Katzendarm in situ konnte NAPAP wegen seiner geringen Wasserlöslichkeit nicht wirksam dosiert werden. Die peristaltischen Bewegungen des pharmakologisch unbeeinflußten Darmes wurden nur in einem Teil der Versuche während der Infusion gehemmt und im Anschluß daran einige Zeit verstärkt. Da NAPAP am isolierten Darm keine peristaltischen Kontraktionen hervorrief, beruht die Peristaltiksteigerung wahrscheinlich nicht auf einer direkten Wirkung auf die Darmmuskulatur.

Novalgin, Codein und NAPAP dilatierten die Darmgefäße nur geringfügig oder gar nicht. Ihre Wirkung beschränkte sich immer auf die Infusionsdauer. Die bei hohen Novalgindosen öfter registrierte Gefäßerweiterung läßt sich statistisch nicht sichern. RUHNAU (1951) konnte nur an decapitierten, nicht aber an intakten Hunden eine mäßig gefäßerweiternde Wirkung hoher Novalgindosen feststellen. Am intakten Organismus ist diese Wirkung sicher ohne Bedeutung, da hier Novalgin regelmäßig den Blutdruck steigerte.

Am isolierten Darm hemmte Codein ACh- und $BaCl_2$-Spasmen erst in hohen Konzentrationen, Histamin-Spasmen schwächte es schon in relativ niedrigen Konzentrationen ab. Dabei war die spasmolytische Wirkung aber schwach und ließ sich durch Erhöhung der Dosis nur langsam steigern. Am Darm in situ wirkte erst die 3-fache krampfauslösende Dosis spasmolytisch und zwar stärker auf Histamin- als auf ACh-Spasmen. Codein wirkte also am Ganztier nur in hohen toxischen Dosen spasmolytisch. KRUEGER (1933) beobachtete am Ileum von lebenden Hunden ähnliche tonussteigernde und tonussenkende Effekte, wie sie in unseren Versuchen am vorgedehnten Katzendarm auftraten. Beide Wirkungen dürften peripher ausgelöst sein, da bei den Versuchen am isolierten Darm Codein ebenfalls häufig den Tonus senkte und anschließend peristaltische Kontraktionen bei zunehmendem Tonus auslöste.

Obwohl sich Novalgin bei spastischen Zuständen klinisch bewährt hat (HUBL, 1951, NAEGELI, 1953), konnte bisher nur an isolierten Därmen eine mäßige spasmolytische Wirkung nachgewiesen werden (SCHMUCK, 1949). Am in situ befindlichen Hundedarm fand RUHNAU (1951) in keinem Falle "eine bewertbare anticholinergische und spasmolytische Wirkung". Intravasale Novalgininfusionen förderten vielmehr regelmäßig die Darmtätigkeit. Da dies an vagotomierten Hunden nicht auftrat, nimmt RUHNAU eine "direkte Erregung parasympathischer, die Darmtätigkeit regulierender Zentren" als Ursache an. Bei Novalgininjektionen in die A. vertebralis beobachtete die gleiche Autorin eine "initiale Hemmung der Darmbewegungen" zusammen mit einer "deutlichen Blutdruck-

steigerung", die bei intravenöser Applikation nur geringgradig vorhanden war. Beide Erscheinungen werden auf eine Erregung sympathischer Zentren zurückgeführt. Demnach würden also die klinischen Erfolge von Novalgin bei Koliken lediglich auf seiner analgetischen Wirkung und einer schwachen - wahrscheinlich die Darmtätigkeit fördernden - Erregung vegetativer Zentren beruhen, während einer peripheren Spasmolyse keinerlei Bedeutung zukäme.

In unseren Versuchen am isolierten Meerschweinchenileum wirkte Novalgin gegen Histamin stärker als gegen ACh und $BaCl_2$. Histamin-Spasmen ließen sich immer vollständig hemmen. ACh- und $BaCl_2$-Kontraktionen dagegen wurden nur gering und unkonstant abgeschwächt. SCHMUCK (1949) konnte an isolierten Därmen von Hunden und Pferden ebenfalls nur Histamin-Kontraktionen durch Novalgin vollständig hemmen; ACh-Kontraktionen ließen sich nur dann vermindern, wenn sie schwach waren; die Wirkung von Barium wurde nicht beeinflußt. Eine ähnliche unterschiedliche Hemmung dieser Spasmogene stellte LINDER (1956) am isolierten Dickdarm des Meerschweinchens fest. Demzufolge besitzt Novalgin an isolierten Därmen einen eindeutigen Antagonismus gegen Histamin, während die Wirkung von ACh und $BaCl_2$ nur gering beeinflußt wird. Die spasmolytische Wirkung ist jedoch nicht auf isolierte Organe beschränkt, sondern läßt sich auch, wie unsere Versuche zeigen, eindeutig am in situ befindlichen Darm nachweisen. Wie aus dem Wirkungsverhältnis zu Papaverin (Tab. IV) hervorgeht, hemmte Novalgin Histamin-Spasmen am Ileum der narkotisierten Katze eher stärker als am isolierten Organ; ACh-Kontraktionen wurden wiederum nur gering abgeschwächt. Nach ALEXANDER et al. (1963) lassen sich ACh-Kontraktionen des Kaninchendarmes durch intravenös verabreichtes Novalgin in der Regel auch nur abschwächen, aber nicht unterdrücken. Diese Versuche zeigen also, daß Novalgin auch am intakten Ganztier zweifellos peripher spasmolytisch wirkt und zwar wie am isolierten Darm, vor allem bei Histamin-Spasmen. Im Vergleich zu Papaverin wirkt es jedoch relativ schwach; am Ganztier ist es bei Histamin-Spasmen etwa 1/30 so wirksam wie Papaverin.

Daß in die A. mes. sup. infundiertes Novalgin die Peristaltik des pharmakologisch unbeeinflußten Darmes häufig schon zu Beginn der Infusion plötzlich steigerte, läßt sich nur als direkte Erregung der Darmmuskulatur im Sinne der Befunde von SCHMUCK (1949) erklären.

IV. Kombination einzelner Substanzen

Die Kombinationsversuche von Phenobarbital, Coffein, NAPAP und Codein mit einer der übrigen Substanzen am isolierten Meerschweinchenileum zeigten, daß sich die spasmolytischen Wirkungen zwar addieren aber niemals potenzieren. Dies ist von praktischer Bedeutung, da diese Substanzen in spasmolytischen Arzneispezialitäten häufig kombiniert sind. Schwach spasmolytisch wirkende Substanzen lassen also in Mischpräparaten nur dann eine spasmolytische Wirkung erwarten, wenn sie selbst genügend hoch dosiert sind. Vergleiche zwischen in unseren Versuchen wirksamen Konzentrationen und therapeutisch angewandten Dosen am Menschen auf der Grundlage von g/kg lassen bei Nitroglyzerin, Phenobarbital, Coffein, NAPAP und Codein eine spasmolytische Wirkung unwahrscheinlich erscheinen. Es ist jedoch zu beachten, daß die Fähigkeit, die Darmmotilität zu beeinflussen, mit der spasmolytischen Wirksamkeit nicht parallel läuft, wie die Versuche am vorgedehnten Katzendarm zeigten.

Zusammenfassung

Untersucht wurde die spasmolytische Wirkung von Papaverin, Nitroglyzerin, Atropin, Pheniramin, Ad 205, Novalgin, Phenobarbital, NAPAP, Codein und Coffein:

1. am isolierten Ileum des Meerschweinchens,
2. am pharmakologisch unbeeinflußten und spastisch kontrahierten Ileum der narkotisierten Katze,
3. an normal durchbluteten und durch Noradrenalin konstringierten Mesenterialarterien der Katze.

Das isolierte Ileum des Meerschweinchens wurde durch Acetylcholin, Histamin und $BaCl_2$ kontrahiert; der in situ befindliche Katzendarm durch in die A. mes. sup. infundiertes Acetylcholin und Histamin. Die einzelnen Substanzen wurden bei den Versuchen an der narkotisierten Katze ebenfalls intraarteriell in die A. mes. sup. gespritzt. Um eventuell eine Potenzierung der spasmolytischen Wirkung einzelner Substanzen festzustellen, wurden am isolierten Darm verschiedene Substanzen kombiniert angewandt.

Die Untersuchungen ergaben folgendes:

1) Isoliertes Ileum des Meerschweinchens

Gleich wirksam gegen Acetylcholin-, Histamin- und $BaCl_2$-Spasmen zeigten sich Papaverin, Nitroglyzerin, Phenobarbital und Coffein. Ihre spasmolytische Wirkung auf Papaverin = 1 bezogen, nimmt im Verhältnis 1 : 0,07 : 0,03 : 0,004 - 0,01 ab. Spezifische Antagonisten wie Atropin und Pheniramin hemmten $BaCl_2$-Spasmen erst in hohen Dosen. Atropin wirkte gegen Histamin und Pheniramin gegen Acetylcholin etwa gleich stark wie Papaverin. Ad 205 war bei Acetylcholin-Spasmen zwar stark aber deutlich schwächer wirksam als Atropin; bei Histamin- und $BaCl_2$-Spasmen entsprach

es mindestens Papaverin. Novalgin, NAPAP und Codein wirkten erst in hohen Konzentrationen spasmolytisch. Novalgin und Codein hemmten dabei Histaminkontraktionen relativ am stärksten.

2) Kombination verschiedener Substanzen

Wurde Phenobarbital, Coffein, NAPAP oder Codein gleichzeitig mit einer der übrigen Substanzen ins Organbad gegeben, so addierten sich stets die spasmolytischen Wirkungen. Eine hyperadditive oder antagonistische Beeinflussung wurde nicht beobachtet.

3) Motilität des vorgedehnten Ileums der narkotisierten Katze

Die geringsten Mengen, um die Darmmotorik zu lähmen, wurden bei Ad 205, Pheniramin und Nitroglyzerin benötigt (20 - 30 µg/kg). Bei Papaverin, Phenobarbital und Codein betrugen die wirksamen Dosen etwa 1 mg/kg. Atropin zeigte nur bei einer geringen Zahl der Versuche einen hemmenden Einfluß auf die Darmmotilität. Hoch dosiert (4 mg/kg), steigerte es regelmäßig den Darmtonus während der Infusion. 10 mg/kg Pheniramin und mehr steigerten ebenfalls den Tonus und verstärkten anschließend die Peristaltik. NAPAP beeinflußte in der Mehrzahl der Versuche die Darmmotorik nicht; bei einem Teil hemmte es die Peristaltik während der Infusion und steigerte sie danach. Novalgininfusionen (20 mg/kg und mehr) förderten in der Regel die Darmtätigkeit. Kleine Mengen von Coffein (0,6 - 50 mg/kg) erhöhten den Tonus und steigerten die Peristaltik, während hohe Dosen (50 - 130 mg/kg) den Darm vollständig lähmten.

4) Spastisch kontrahiertes Ileum der narkotisierten Katze

Die durch Infusion von Acetylcholin und Histamin in die A. mes. sup. erzeugten Darmspasmen ließen sich durch die meisten Substanzen hemmen. Nitroglyzerin, NAPAP und Coffein konnten infolge toxischer Wirkungen auf den Organismus oder wegen Lösungsschwierigkeiten (NAPAP) nicht wirksam dosiert werden. Codein wirkte

erst in krampferzeugenden Dosen spasmolytisch. Ad 205 (0,04 - 0,06 mg/kg) hemmte Histamin-Spasmen durch niedrigere Dosen als Pheniramin (0,08 - 0,09 mg/kg) und war somit in situ gegen sie am wirksamsten von allen Substanzen. Die spasmolytische Wirkung von Novalgin (90 - 200 mg/kg) war gegenüber Histamin stärker ausgeprägt als gegen Acetylcholin.

5) Mesenterialgefäße der Katze bei Ruhedurchblutung

Alle untersuchten Substanzen dilatierten bei geeigneter Dosierung die Mesenterialgefäße. Bei Atropin und Novalgin ließ sich die Gefäßerweiterung statistisch nicht sichern. Am stärksten erweiterte Nitroglyzerin die Gefäße. Ad 205 dilatierte ab 0,2 mg/kg und mehr die Gefäße etwa gleich stark wie Papaverin. Bei Coffeininfusionen trat zu Beginn eine kurze Konstriktion auf, an die sofort eine Dilatation anschloß. - Die dilatierende Wirkung der Substanzen bildete sich in der Regel nach der Infusion rasch zurück (1/2 - 1 Minute); bei Papaverin und Coffein klang sie langsamer (2 - 3 Minuten) ab.

6) Durch Noradrenalin konstringierte Mesenterialgefäße der Katze

Die gefäßverengende Wirkung von Noradrenalin wurde durch vorausgehende Verabreichung einer der geprüften Substanzen nicht aufgehoben. Papaverin und Coffein schwächten als einzige die Vasokonstriktion bei einem Teil der Versuche ab.

Aus den Versuchsergebnissen geht ferner hervor, daß intraarterielle Infusionen in die A. mes. sup. von Papaverin, Nitroglyzerin und Coffein stärker die Gefäße beeinflussen als den Darm, während Ad 205, Pheniramin und Atropin bei spasmolytischer Dosierung am Ganztier nicht oder nur sehr gering die Mesenterialgefäße dilatieren. Keine der untersuchten Substanzen zeigte

gleichzeitig bei verschiedenen Spasmogenen eine ähnlich starke Wirksamkeit wie Ad 205 und lähmte - so niedrig dosiert wie es - die Darmmotilität gleich lang. Nach den vorliegenden Versuchen wirkt Novalgin auch am intakten Ganztier peripher spasmolytisch und zwar hauptsächlich bei Histamin-, weniger bei ACh-Spasmen. Nach bisherigen Untersuchungen war eine derartige Wirkung umstritten.

Literatur

ALEXANDER, K., A.KHREIS und G.TRAUT
Das Zusammenwirken von Noramidopyrin-methansulfonat mit Cholin und Acetylcholin.
Arzneim.-Forsch. 13, 493-497 (1963)

BACQ, Z.M. et R.CHARLIER
Action des ions alcalino-terreux sur la musculature lisse.
Handb.d.exp.Pharmak.v.A.Heffter u.W.Heubner XVII/1, 457-470 (1963)

BOCK, H.E.
Zur Gefässwirkung des Strophantins, Theozins und Coffeins.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 166, 634-648 (1932)

BÜRGI, S.
Förderung, Hemmung und Desorganisation der arteriellen Eigenrhythmen.
Helv.Physiol.Acta 3, 215-229 (1945)

BUSSEL, L.J.
The relation of atropine to adrenaline and the sympathetic nervous system.
J.Pharmacol. 69, 128-139 (1940)

ENGELHARDT, A. und H.WICK
Beziehungen zwischen Konstitution und Wirkung bei spasmolytisch wirkenden basischen Estern und ihren quartären Derivaten unter besonderer Berücksichtigung des Benzilsäure-dimethyl-octyl-ammonium-aethylester-chlorids.
Arzneim.-Forsch. 10, 763-767 (1960)

ERDMANN, W.D. und H.F.HENNE
Über spasmolytische Wirkungen am Sphincter Oddi.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 218, 462-478 (1953)

EULER, U.S. VON
Action of adrenaline, acetylcholine and other substances on nervefree vessels (human placenta).
J.Physiol. 93, 129-143 (1938)

FELDBERG, W. und E.SCHILF
Histamin. Seine Pharmakologie und Bedeutung für die Humoralphysiologie.
Berlin: Springer 1930

FELIX, W.
Strömungsmessung mit Thermistoren.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 244, 254-269 (1962)

FELIX, W. und F.W.BREMER
Kreislaufwirkungen isotoner Kochsalzlösung (Verdünnungseffekt).
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 246, 421-436 (1964)

FELIX, W. und P.MATTES
Zum Mechanismus der Blutdrucksenkung durch Histamin.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 255, 453-466 (1966)

GASKELL, P.
The effect of intra-arterial atropine infusions on the blood flow through the human hand and forearm.
J.Physiol. 131, 639-646 (1956)

GATZEK, H. und K.MECHELKE
Testung der Antihistaminika Theophorin, Luvistin, Avil und Soventol gegenüber der Histaminkreislaufwirkung mit fortlaufend registrierenden Methoden am gesunden Menschen.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 211, 438-440 (1950)

GOODMAN, L.S. and A.GILMAN
The pharmacological basis of therapeutics.
Cop., The Macmillan Company, New York (1965)

HÄUSLER, H.F. und R.G.FILLIPI
Über schraubenförmige Struktur von Arterien.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 221, 187-197 (1954)

HAMET, R.
Sur le mécanisme de l'action vasodilatatrice de l'atropine.
C.R. Soc.Biol., Paris, 122, 42-45 (1936)

HUBL, G.
Schmerzstillung und Differentialdiagnose bei Bauchkoliken.
Med.Klin. 46, 1336-1337 (1951)

KOMANT, W.
Über die Darmwirkung des Coffeins.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 163, 635-643 (1931)

KRUEGER, H.M.
The effects of morphine and its derivatives on intestinal movements.
J.Pharmacol.a.Exper.Ther. 50, 254-276 (1933)

LINDER, E.
Experimente zur Beeinflussung der Wirkung eines Pyrazolon-Derivates an glattmuskulären Organen.
Arzneim.-Forsch. 6, 124-127 (1956)

LITCHFIELD, J.T. and F.WILCOXON
A Simplified Method of Evaluating Dose-Effect Experiments.
J.Pharmacol.a.Exper.Ther. 96, 99-113 (1949)

NAEGELI, Th.
Leitsymptom "Kolik".
Münch.med.Wschr. 95, 549-551 (1953)

PICHLER, E., W.LAZARINI und R.FILLIPI
Über schraubenförmige Struktur von Arterien.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 219, 420-439 (1953)

RICHTER, W.
Estimation of Vasodilatator Drug Effects in Mice by Measurements of Paw Skin Temperature.
Acta pharmacol.et toxicol. 21, 91-104 (1964)

RUHNAU, D.
Die Wirkung des Novalgins auf das autonome Nervensystem.
Diss.Hannover 1951

SCHILF, E.
Über die Wirkung von Atropin und Histamin (nach vorhergehenden Atropingaben) auf die Gefäße des Hundes.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 126, 37-40 (1927)

SCHLEMMER, F.
Deutsches Arzneiprüfungsinstitut. Tätigkeitsbericht für das Jahr 1961.
Pharmaz.Zeit. 40, 1301-1310 (1962)

SCHMITERLÖW, C.G.
Specific histamine-antagonizing and nonspezific antispasmodic effect of various substances on guinea pig isolated intestine.
Acta Physiol.Scand. 16, 128-149 (1948)

SCHMUCK, O.
Die spasmolytische Wirkung des Novalgin am isolierten Darm von Pferden und Hunden.
Diss.Hannover 1949

SCHROEDER, W.
Methodik der fortlaufenden Kreislaufanalyse am Hunde. I. Die fortlaufende Blutdruckmessung.
Arch.Kreisl.-Forsch. 15, 24-32 (1949)

SIGG, E.B.
Pharmacology of (2-Benziloxyethyl) dimethyl(N-Octyl)-ammonium Bromide, A New Spasmolytic Agent.
Toxicol.a.appl.Pharmacol. 5, 225-234 (1963)

STRAUB, W. und P.VIAUD
Studien über Darmmotilität. I. Methodik.
Naunyn-Schmiedebergs Arch.exp.Path.Pharmak. 169, 1-8 (1933)

WEIKEL, J.H., Jr. and P.LISH
Gastrointestinal pharmacology of antipyretic-analgetic agents. II. Absorption and smooth muscle effects.
Arch.int.pharmacodyn. 119, 398-408 (1958)

Die vorliegende Arbeit wurde im Pharmakologischen Institut der Universität München unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Wolfgang Felix in der Zeit von Mai 1965 bis April 1966 ausgeführt.

Herrn Professor Dr. W. Felix danke ich recht herzlich für die Überlassung des Themas, sein reges Interesse an der Arbeit und seine stets bereitwillige Hilfe bei allen Schwierigkeiten.

Lebenslauf

Am 15. August 1941 wurde ich als Sohn des Volksschullehrers Erwin Hebeisen und seiner Ehefrau Rosa, geb. Krespach, in Tübingen geboren.

Von Herbst 1947 an besuchte ich die Volksschule zuerst in Rangendingen, dann in Munderkingen. Im Frühjahr 1952 trat ich in die Oberschule St. Johann in Blönried ein und wechselte 1956 auf das humanistische Gymnasium in Ehingen über, wo ich am 8. März 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1961/62 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Dort bestand ich im Oktober 1962 das Vorphysikum und im April 1964 das Physikum. Das erste klinische Semester studierte ich an der Christian-Albrecht-Universität in Kiel. Seit Wintersemester 1964/65 war ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München eingeschrieben und legte am 20. 12. 1967 das Medizinische Staatsexamen ab.

Im Mai 1965 begann ich meine Dissertationsarbeit bei Herrn Professor Felix im Pharmakologischen Institut der Universität München. Der experimentelle Teil der Arbeit dauerte bis April 1966.